



⑬ 日本国特許庁

公開特許公報

⑪特開昭 48-48495

⑬公開日 昭48.(1973) 7. 9

⑫特願昭 46-73012

⑫出願日 昭46.(1971) 9. 21

審査請求 有 (全4頁)

庁内整理番号

⑫日本分類

7252 44

16 E611.2

特許庁長官

井土 武久殿

1. 発明の名称 2-アミノアデノシン類の製造法

2. 発明者

大分県豊後高田市南門1177番地
氏名 海川 善見 (他3名)

3. 特許出願人

東京都港区新橋一丁目1番1号

氏名 株式会社 山崎 隆
(代表者 山崎 隆)

4. 代理人

〒100 東京都国立市東四丁目22番20号
氏名 (V825) 弁護士 小 林 誠

5. 添付書類の目録

- | | |
|----------|-----|
| (1) 明細書 | 1 通 |
| (2) 図面 | 1 通 |
| (3) 願書副本 | 1 通 |
| (4) 委任状 | 1 通 |



(1)

(2)

明 細 書

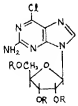
1. 発明の名称

2-アミノアデノシン類の製造法

2. 特許請求の範囲

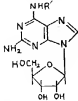
一般式

(但しRは水素又はアルキル基を要する。)



で示される6-クロログアノシン類に、一般式

RHR' (但しRは水素、アミノ基、ヒドロキシル基及びアルキル基より選ばれる基を要する。)よりなるアミノ化合物を反応させる事を特徴とする一般式



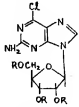
(但しRは水素、アミノ基、ヒドロキシル基及びアルキル基より選ばれる基を要する。)

で示される2-アミノアデノシン類の製造法。

3. 発明の詳細な説明

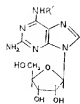
本発明は2-アミノアデノシン類の製造に関する。更に詳しくは抗ウイルス作用、抗白血病作用などの生理活性を有する 2-アミノ-6-置換アデノシンの簡単な製造法に関するものであつて、一般式(1)

(但しRは水素又はアルキル基を要する。)



(1)

で示される 2'-O-β-D-リボシル-6-クロログアノシン、又は6-クロログアノシンに一般式 RHR' (但しRは水素、アミノ基、ヒドロキシル基及びアルキル基より選ばれる基を要する。)よりなるアミノ化合物を反応せしめることを特徴とする一般式(1)



[II]

(但し R' は水素、アミノ基、ヒドロキシル基及びアルキル基より選ばれる基を被す。)

で示される2-アミノ-6-置換アデノシン類の製造法である。

従来、この種の化合物については数多くの製造法が知られている。即ち(a)2-6-ジアセトアミドプリン金属塩をトリアセチルリボフラノシルタリドと反応せしめた後、脱アセチル化して2-アミノアデノシン(一般式[I]において $\text{R}'=\text{H}$)とする方法(ダボール:ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ、73巻1058ページ、1951年;日特公 昭40-15818号)、(b)2-6-ジアセトアミドプリンの金属塩とテトラアセチルリボースを炭素の存在下反応せしめ、2-アミノアデノシン(一般式[I]において $\text{R}'=\text{H}$)に導く方法(日特公 昭

(5)

が必要であり、これらは原料的に乏しいものである。(4)法はリボ核酸の分解物として原料的に容易に入手できるグアノシンより4工程で得られる2-アミノ-6-ベンジル(メタル)リボチオプリンリボシドを用いて、2-アミノ-6-ヒドロキシルアミノプリンリボシド(一般式[I]において $\text{R}'=\text{OH}$)5工程、全収率10%)、2-アミノ-6-ヒドラジノプリンリボシド(一般式[I]において $\text{R}'=\text{NH}_2$)5工程、全収率16%)、2-アミノアデノシン(一般式[I]において $\text{R}'=\text{H}$)5工程、全収率5-10%)を製造し得る方法であるが、工程が多く操作が複雑でありかつ全収率も低い。いずれの方法も簡単とはいえず、多工程の複雑な操作を要している。

本発明者らは以上の事情に鑑み、鋭意研究の結果、リボ核酸の分解物として容易に入手出来るグアノシンを用いて目的物を得る簡単な方法を開発した。即ちグアノシンから2工程で得られる G^{\cdot} ・ G^{\cdot} ・トリアシル-8-タロメグアノシン、又はこれから脱アシル化して得られる8-タロメグ

特開 昭48-48495 (2) (4)

4 2-10514 11072 10524 11075号) (a) 4-アミノ-5-シアノイミダゾールリボシドを順次して2-アミノアデノシン(一般式[I]において $\text{R}'=\text{H}$)を得る方法(日特公 昭42-10518号) (b) 2-アミノ-6-チオプリンリボシドを2-アミノ-6-ベンジル(メタル)チオプリンリボシドとし、ヒドロキシルアミン又はヒドラジジン又はメタルアミンを反応せしめて2-アミノ-6-ヒドロキシルアミノプリンリボシド(一般式[I]において $\text{R}'=\text{OH}$)、2-アミノ-6-ヒドラジノプリンリボシド(一般式[I]において $\text{R}'=\text{NH}_2$)又は2-アミノ-6-メタルアミノプリンリボシド(一般式[I]において $\text{R}'=\text{R}_3$)とし(日特公 昭40-10979号、ジャーナル・ソラ:バイオケミストリー、5巻、2057ページ、1966年)、更に前二者を脱炭素して2-アミノアデノシン(一般式[I]において $\text{R}'=\text{H}$)に導く方法(日特公 昭40-10979号)。これらの方法の特徴及び欠点を列挙すると(a)及び(b)法は、2-6-ジアセトアミドプリン及び適量処理したリボース

(6)

アノシン(一般式[I]において $\text{R}'=\text{H}$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2$ 、 OH_2CO)を用い、アンモニアを反応せしめて2-アミノアデノシン(一般式[I]において $\text{R}'=\text{H}$ 、グアノシンから3工程をいし4工程、収率約60%)、ヒドロキシルアミンを反応せしめて2-アミノ-6-ヒドロキシルアミノプリンリボシド(一般式[I]において $\text{R}'=\text{OH}$ 、グアノシンから4工程、収率約80%)、ヒドラジンを反応せしめて2-アミノ-6-ヒドラジノプリンリボシド(一般式[I]において $\text{R}'=\text{NH}_2$ 、グアノシンから4工程、収率約50%)、メタルアミンを反応せしめて2-アミノ-6-メタルアミノアデノシン(一般式[I]において $\text{R}'=\text{R}_3$ 、グアノシンから4工程、70%)を得ることに成功した。

本発明における直接原料 G^{\cdot} ・ G^{\cdot} ・トリアシル-8-タロメグアノシン及び8-タロメグアノシンはグアノシンから無水炭酸、又はベンジルタリドなどのアシル化剤との反応で得られたものをタロメ化し(収率60%)、更に脱アシル化することによつて(収率80%)得られるが、タ

ホル化反応が簡単で好収率であるため原料の調製 / 予 (実施例 2)

は容易である。

(実施例 1)

2,2'-ビトリベンゾイル-6-クロロダノシン (一般式 [I] に於いて $R = O_6H_5CO$) 2.4 g にアンモニア飽和無水メタノール 260 ml を加えておかし封管中 100°C で 5 時間反応せしめる。反応液を減圧蒸留し、収量 2.0 g (収率 83%) で 2-アミノアデノシン (一般式 [II] に於いて $R = H$) を得た。

水から再結晶を行い純品を得た。

mp 248°C (分解点); ペーパークロマトグラフィーの R_F 値 0.27 (溶剤 pH 10, アンモニア水); 紫外線吸収スペクトルの極大吸収 258, 292 mμ (pH 1) 214, 265, 281 mμ (pH 7) 257, 281 mμ (pH 8)

元素分析 理論値 C₁₀ H₁₄ O₆ N₂ として

C: 42.55, H: 50.4, N: 29.78%

実測値

C: 42.85, H: 49.1, N: 29.86%

特性は文献記載値とよく一致する。

(8)

288, 299 mμ (pH 13); ペーパークロマトグラフィーの R_F 値 0.4 (溶剤 α -ブタノール: 水, 8:4 / v/v); 1.6);

元素分析 C₁₀ H₁₄ O₆ N₂ H₂O として

理論値 C: 37.97, H: 5.10, N: 26.57%

実測値 C: 38.95, H: 4.86, N: 26.85%

(実施例 5)

6-クロロダノシン (一般式 [I] に於いて $R = H$) 2.0 g を 4.0 g のヒドロジン水溶液 2.5 ml に加し 100°C で 1 時間反応し、析出する結晶を濾取すれば 2-アミノ-6-ヒドロジノブリンリボシド (一般式 [II] に於いて $R = H_2$) を収量 2.0 g (収率 100%) を得る。

mp 214-216°C (分解点); 紫外線吸収スペクトルの極大吸収, 256, 292 mμ (pH 1) 261, 285 mμ (pH 7) 261, 285 mμ (pH 13)

元素分析 C₁₀ H₁₈ O₄ N₂ $\frac{1}{2}$ H₂O として

理論値 C: 59.21, H: 5.27, N: 32.01%

実測値 C: 59.51, H: 5.16, N: 31.96%

(実施例 6)

2,2'-ビトリベンゾイル-6-クロロダノシン (一般式 [I] に於いて $R = O_6H_5CO$) 4.4 g を実施例 1 と同様処理して 2.1 g (収率 78%) の 2-アミノアデノシンを得る。

(実施例 3)

6-クロロダノシン (一般式 [I] に於いて $R = H$) 2.0 g を実施例 1 と同様処理して 2.6 g (収率 93%) の 2-アミノアデノシンを得る。

(実施例 4)

6-クロロダノシン (一般式 [I] に於いて $R = H$) 5.0 g をヒドロキシルアミン 5.4 g を含むエタノール溶液 500 ml 中で 6 時間還流する。反応の進行と共に結晶が析出する。析出する結晶を濾取して 2-アミノ-6-ヒドロキシルアミノブリンリボシド (一般式 [II] に於いて $R = OH$) を 5.0 g (収率 100%) を得る。エタノール-水から再結晶を行い純品を得る。

mp 228°C (分解点); 紫外線吸収スペクトルの極大吸収 257, 296 mμ (pH 1) 285, 262 (shoulder) mμ (pH 7)

(9)

6-クロロダノシン (一般式 [I] に於いて $R = H$) 1.8 g を 8.0 g のメチルアミンエタノール溶液中、封管中 100°C で 5 時間反応したのち蒸留乾固する。

エタノールより結晶化を行い、収量 1.6 g (収率 90%) で、2-アミノ-6-メチルアミノブリンリボシド (一般式 [II] に於いて $R = CH_3$) を得る mp 165°C (分解点); 紫外線吸収スペクトルの極大吸収 256, 292 mμ (pH 1) 224, 265, 282 mμ (pH 7) 256, 282 mμ (pH 13); ペーパークロマトグラフィーの R_F 値 0.28 (溶剤 α -ブタノール: 水 8:4:16);

元素分析値 C₁₄ H₁₆ O₄ N₂ としての

理論値 C: 44.63, H: 5.45, N: 28.89%

実測値 C: 44.63, H: 5.18, N: 28.08%

代理人 弁理士 小林 誠

特開 昭48-48495 (4)

6 前記以外の発明者

住所 大分県佐伯市上野区777-1番地

氏名 山口 義行

住所 大分県佐伯市宇野岡13036番地

氏名 市野 元 信

住所 大分県佐伯市宇野岡13077番地

氏名 中村 健 郎

手 続 補 正 書

昭和47年6月27日

特許庁長官 井 土 武 久 殿

1. 事件の表示

昭和46年特許願第73012号

2. 発明の名称 2-アミノアデノシン類の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都港区新橋一丁目1番1号

氏名 株式会社 興 人

代表者 西山 雄一

4. 代 理 人

住所 東京都国立市東四丁目22番20号

氏名 (7315) 弁護士 小 林 誠

5. 補正命令の日付 自発補正

6. 補正の対象 明細書の発明の詳細を説明の欄

7. 補正の内容



2

(1) 第4頁下から8行目に「..... (H) とし...
.....」とあるのを「..... CH₃」とし.....」
に訂正する。

(2) 第7頁下から2行目に「H: 4 9 1」とある
のを「H: 4 9 1」に訂正する。

(3) 第10頁下から4行目に「C₁₁H₁₄O₄N₄」と
あるのを「C₁₁H₁₄O₄N₄」に訂正する。

以上

Abstract for JP48048495

1/7/1 (Item 1 from file: 351) [Links](#)

Fulltext available through: [Order File History](#)

Derwent WPI

(c) 2009 Thomson Reuters. All rights reserved.

0000595215

WPI Acc no: 1973-59074U/**197340**

2-aminoadenosines

Patent Assignee: KOJIN CO LTD (KOJK)

Patent Family (1 patents, 1 & countries)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
JP 48048495	A	00000000	JP 197173012	A	19710921	197340	B

Alerting Abstract JP A

The title cpds (I): were prepd. by treating 6-chloroguanosines with amines. In an example, 24g 2', 3', 5'-tribenzoyl-6-chloroguanosine in 260 ml MeOH satd. with NH₃ was heated 5 hr. at 100 degrees in a sealed tube to give 80% (I) (R = H). Similarly prepd. were the following (I) (R and % yield given): OH, 100; Me 90.

File Segment: CPI

DWPI Class: B02

Manual Codes (CPI/A-N): B04-B03

Original Publication Data by Authority

Japan

Publication No. JP 48048495 A (Update 197340 B)

Publication Date: 00000000

Assignee: KOJIN CO LTD (KOJK)

Language: JA

Application: JP 197173012 A 19710921